

UNIVERSITÉ DE CAEN
FACULTE DE MEDECINE

Année 1974

N°

179

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Mademoiselle Laurence CARLES

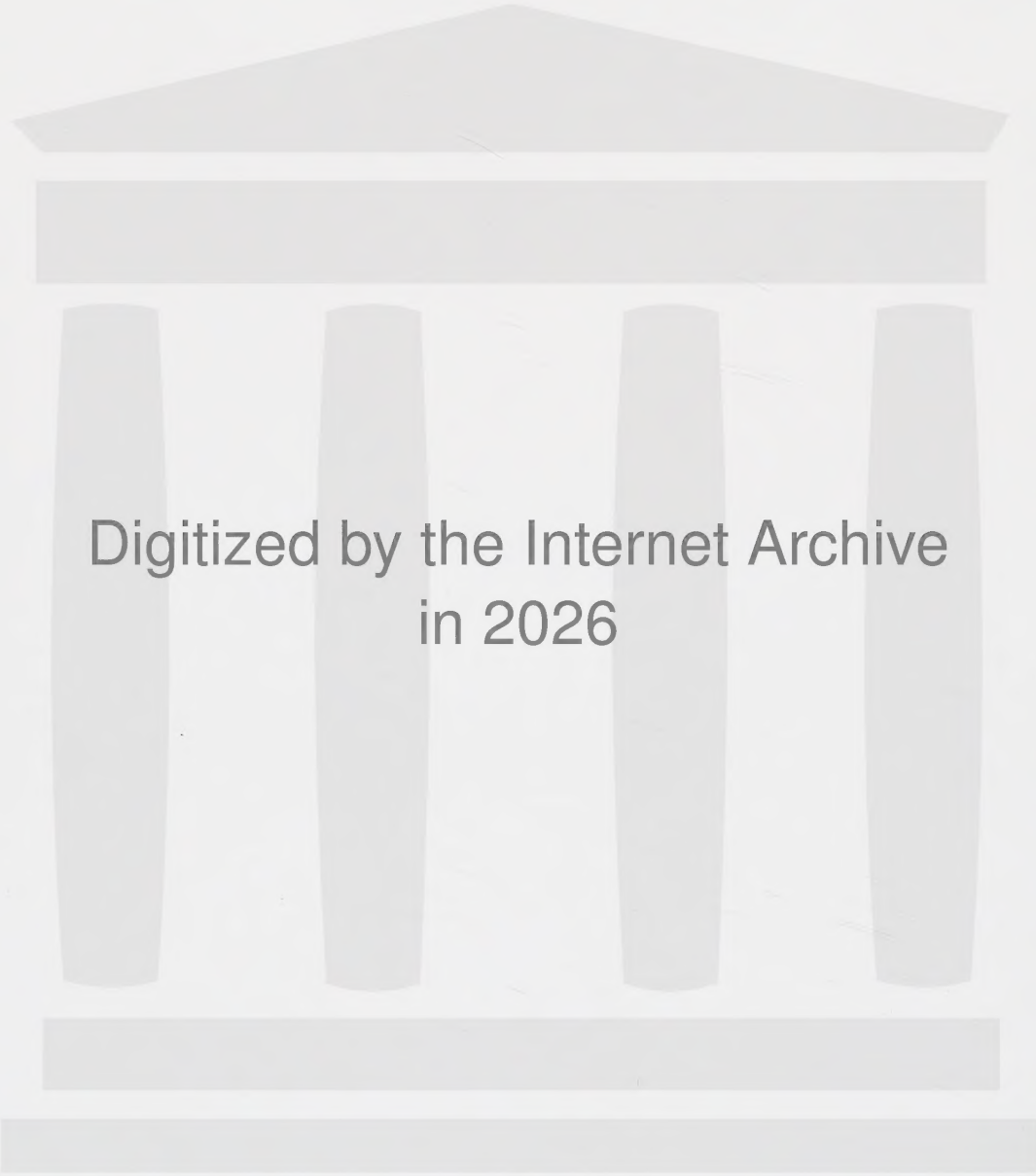
née le 16 Octobre 1946 à Lisieux

présentée et soutenue publiquement le 16 DEC. 1974

Titre de la Thèse :

PNEUMOPATHIE BULLEUSE
consécutive à une GRIPPE GRAVE :
à propos d'un CAS

Président : M. Jacques LEMENAGER, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550819_0007

UNIVERSITÉ DE CAEN
FACULTE DE MEDECINE

Année 1974

N°

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Mademoiselle **Laurence CARLES**

née le **16 Octobre 1946** à **Lisieux**

présentée et soutenue publiquement le

Titre de la Thèse :

PNEUMOPATHIE BULLEUSE
consécutive à une GRIPPE GRAVE :
à propos d'un CAS

Président : M. Jacques LEMENAGER, Professeur

UNIVERSITÉ DE CAEN
FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
HIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADAM	Neuro-chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
MM. DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes

MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, obstétrique
POTIER J.-C.	Médecine expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférence associé)

A MES PARENTS

*en témoignage de mon affectueux respect,
et en remerciement de l'exemple qu'ils me
donnent.*

*A mon frère Pierre-André CARLES
en témoignage de mon affection.*

*A mon frère Jean-François CARLES
Ancien chef de clinique des Hôpitaux de
Paris
il a guidé mes premiers pas, je lui dois toute
ma reconnaissance.*

*A M. le Professeur Jacques LEMENAGER
qui m'a inspiré ce sujet de travail et a bien
voulu en accepter la présidence.
Ma profonde reconnaissance et mon respec-
tueux dévouement lui sont acquis.*

*A M. le Professeur Raymond VILLEY
son brillant enseignement fut pour moi du
plus grand profit.
Qu'il trouve ici l'expression de mon respect
et de ma reconnaissance.*

*A M. le Docteur Pierre ROLLAND
son dynamisme m'a ébloui
sa gentillesse m'a aidée
qu'il en soit ici remercié.*

INTRODUCTION

Au cours de l'épidémie de grippe de 1969, le service de réanimation du C.H.U. de Caen avait eu à déplorer quatre cas de pneumopathie asphyxiante grippale d'évolution rapidement fatale. Il s'agissait de sujets jeunes, sans aucune tare préexistante surpris en pleine santé par une grippe à caractère malin. Ces observations ont été colligées dans la thèse de GUILLON, et de nombreuses publications font état de cas similaires.

Nous avons eu l'occasion d'observer, cet hiver 1972, un nouveau cas qui se présentait exactement comme les précédents : même terrain, même début brutal, même tableau dramatique en quelques heures ; cependant l'évolution en a été favorable et nous avons pu constater au décours de l'épisode initial l'apparition d'images bulleuses importantes, disséminées dans les deux champs pulmonaires, qui ont lentement régressé par la suite.

Cette observation de grippe sévère nous amène à nous poser des questions sur les raisons de son évolution favorable, sur la pathogénie des images bulleuses observées ainsi que sur l'avenir fonctionnel de la malade.

P L A N

PNEUMOPATHIE BULLEUSE CONSECUTIVE A UNE GRIPPE GRAVE

I - *OBSERVATION.*

II - *LES GRIPPES SEVERES.*

- A - Rareté des évolutions favorables.
- B - Caractère exceptionnel des séquelles.
- C - Risques des manœuvres de réanimation.

III - *LES IMAGES BULLEUSES.*

- A - Rôle des surinfections bactériennes.
- B - Les images histologiques :
 - 1^{er} stade* : atteinte virale interstitielle.
 - 2^e stade* : nécrose par surinfection bactérienne.
 - 3^e stade* : le pneumatocèle.

IV - *L'AVENIR FONCTIONNEL DE NOTRE MALADE.*

- L'insuffisance respiratoire résiduelle.
- Considérations sur les possibilités chirurgicales.

I - OBSERVATION

Mlle Claudine S..., 16 ans, entre dans le service le 29 décembre 1972 pour une pneumopathie aiguë avec fièvre élevée, céphalées, myalgies diffuses et hémoptysie.

Une cyanose des lèvres et des extrémités et un battement des ailes du nez accompagnent une polypnée à 60 mouvements par minute. Le pouls est petit et rapide à 130, la tension artérielle est à 10/8. A l'auscultation des poumons, le murmure vésiculaire est bien perçu à gauche, aboli à droite ; il n'y a ni souffle ni râle. L'oxygénothérapie par sonde nasale à un débit continu de 3 litres par minute apporte une sensible amélioration. La malade est soumise à un traitement par les antibiotiques (céphalotine, gentamycine). La numération formule sanguine révèle : 4 800 000 GR, 9 100 GB, dont 82 % de polynucléaires neutrophiles, 4 % de lymphocytes, 10 % de myélocytes et 4 % de métamyélocytes.

Sur la radiographie, des opacités floues occupent tout le champ pulmonaire droit sauf le sommet ; à gauche, quelques opacités à la partie moyenne du poumon (photo n° 1). Le diagnostic de pneumopathie grippale maligne est évoqué.

Le 30 décembre, la malade est agitée, un peu confuse par moments. Une hépatomégalie sensible justifie un traitement par la cédilanide intra-veineuse.

A l'examen des gaz du sang artériel, il existe une alcalose gazeuse compensée ; la saturation oxyhémoglobinée est à 92,5 %, la pression partielle d'oxygène à 75 mmHg (sous oxygénothérapie par sonde nasale).

A partir du 2 janvier 1973, l'état de la malade commence nettement à s'améliorer. Les myélocytes ont disparu et il apparaît une importante leucocytose avec polynucléose (18 400 leucocytes dont 82 % de polynucléaires neutrophiles).

Le 6 janvier, l'oxygénothérapie par sonde nasale n'est plus nécessaire. La malade est encore sub-fébrile alors apparaissent le 10 janvier des images claires, arrondies, finement cerclées, sans niveau liquide, dont une particulièrement nette de 2,5 cm de diamètre au voisinage du hile droit (photos n° 2 et n° 3). Ces bulles évoquent une surinfection à staphylocoque et le traitement antibiotique initial est maintenu. Les jours suivants, les images bulleuses persistent.

La malade quitte le service le 31 janvier après suspension depuis une semaine du traitement antibiotique.

Le diagnostic de grippe a été confirmé par l'élévation du taux des anticorps antigrippe A. de 1/8 à 1/64 (réaction de fixation du complément). La recherche de virus en cultures cellulaires a été négative mais elle a été effectuée très tardivement.

Les examens de crachats et le prélèvement de gorge ont seulement montré la présence d'une flore microbienne abondante et polymorphe contenant *Klebsiella pneumoniae* et streptocoques. Les hémocultures sont restées stériles. Le dosage des immunoglobulines n'a pas montré de déficit immunitaire.

Deux rechutes fébriles sont survenues : l'une en février 1973 accompagnée d'une extension des images bulleuses aux deux champs pulmonaires, l'autre en mai 1973, nécessitant le recours à la tétracycline.

La malade reste très dyspnéique, avec un tirage intercostal très net, une cyanose discrète, un thorax distendu justifiant une kinésithérapie. Elle a pu cependant reprendre depuis septembre 1973 son activité d'employée de maison.

Les divers examens pratiqués depuis mai 1973 font apparaître :

— *Radiologiquement* : une régression puis une disparition des images bulleuses sur les coupes tomographiques du 15 décembre 1973.

— *Du point de vue fonctionnel* : il persiste depuis le mois de février 1973 une insuffisance ventilatoire mixte, un trouble de la diffusion et une chute des compliances (tableaux I, II, III).

— Le microcathétérisme flotté du 15-6-1973, révèle des valeurs normales de pression au niveau de l'artère pulmonaire au repos et à l'effort ainsi qu'au niveau du ventricule droit et de l'oreillette droite.

— *Gaz du sang*, le 1-4-1974 : PaO₂ : 69 mmHg, PaCO₂ : 35 mmHg, CO₂ total : 50 vol., Ph : 7,40 (tableau IV).

— *Le scintigramme au technecium 99 m* accuse une diminution de la vascularisation du poumon droit, au sommet et à la base, ainsi qu'à la base gauche.

— *L'exploration isotopique de la perfusion et de la ventilation* révèle d'importants troubles de la distribution.

Cette exploration a comporté :

1° Administration de Xénon 133 par voie IV avec :

- a) étude topographique de la répartition du Xénon durant une phase d'apnée.
- b) étude de l'épuration.

2° Administration de Xénon 133 par voie aérienne au cours d'une inspiration et étude de sa répartition topographique pendant une phase d'apnée consécutive à l'inhalation.

Cette étude montre :

- 1° L'hétérogénéité très marquée de la répartition au cours des examens pratiqués par voie aérienne ou vasculaire.
- 2° Mais manifestement, ventilation et perfusion n'évoluent pas parallèlement suivant les secteurs.

Le poumon gauche est dans l'ensemble mieux perfusé que ventilé.
Ceci est bien mis en évidence par :

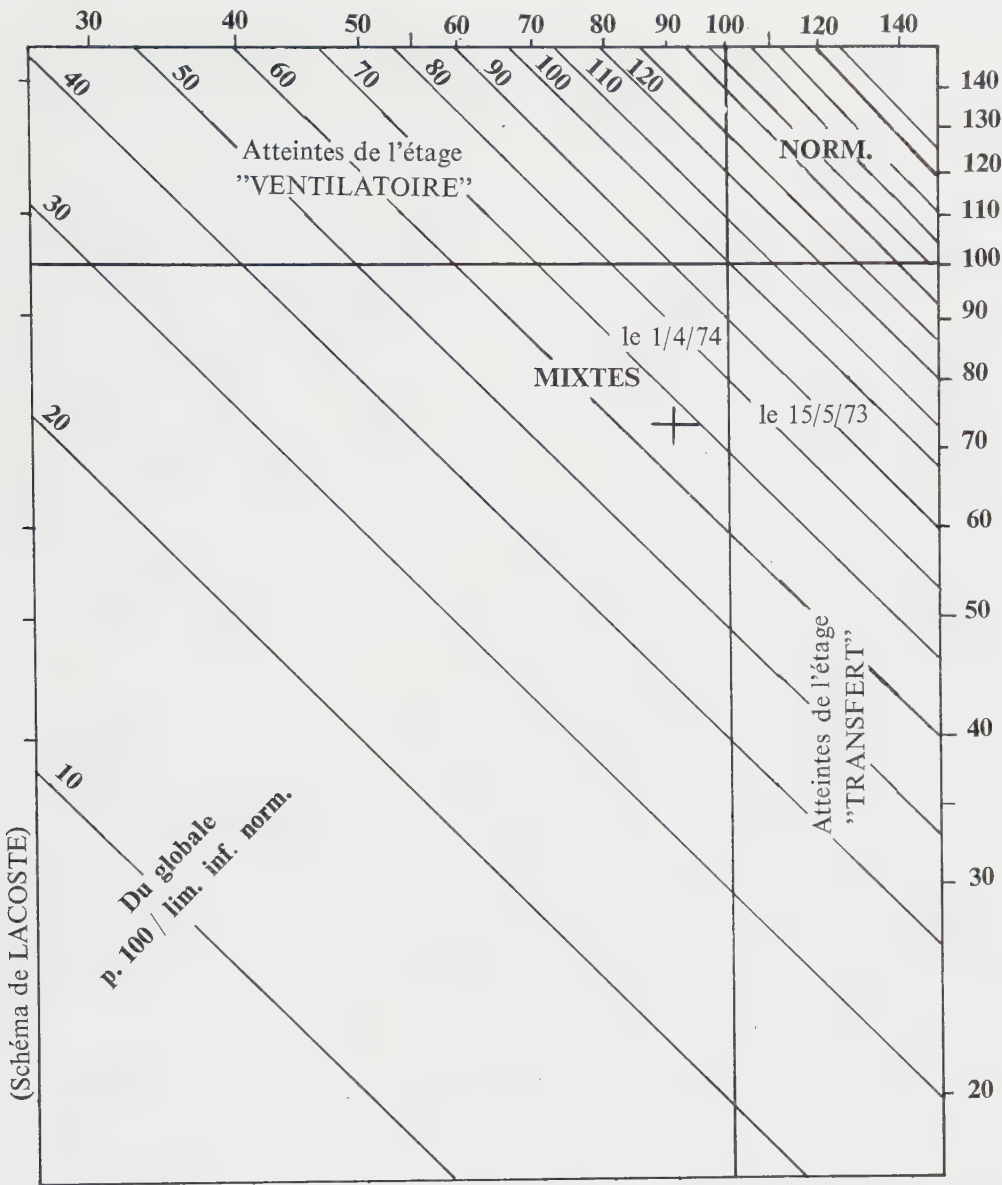
— L'étude dynamique après inhalation de Xénon qui montre le retard de ventilation du poumon gauche (images à 600, 900 m sec. puis 1,2 - 3,6 - 4,8 sec.

— La difficulté d'épuration du sommet gauche, image n° 10, obtenue 10,5 minutes après injection IV de Xénon 133.

	26 février 1973	15 mai 1973	Mars 1974	Théorique
CV	1 840	1 800	1 720	3 080
VEMS	940	1 040	960	2 760
VEMS/CV	53 %	58 %	56 %	83 %
V maxi (ind)	36,31	38,51	35,51	941
VR	1 517 ml	1 770 ml	1 225 ml	746 ml
VR/CT	45 %	49 %	41,5 %	18 %

TABLEAU I

DU A, ÉTAGE «VENTILATION» P. 100 DE LIM. INF. NORMALE



DU A, ÉTAGE «TRANSFERT», P. / LIM. INF. NORMALE

Le 27-3-74	Mesures	Normes	%
TLCO ml/mn/mm Hg	8,55	23,1	37
TLCO/V	1,01	2,88	35
TLCO/CPT	0,29	51,1	52
CDPCO	33,1	0,56	64,5
DuA	0,61	0,74	83

MLLE SA. Claudine

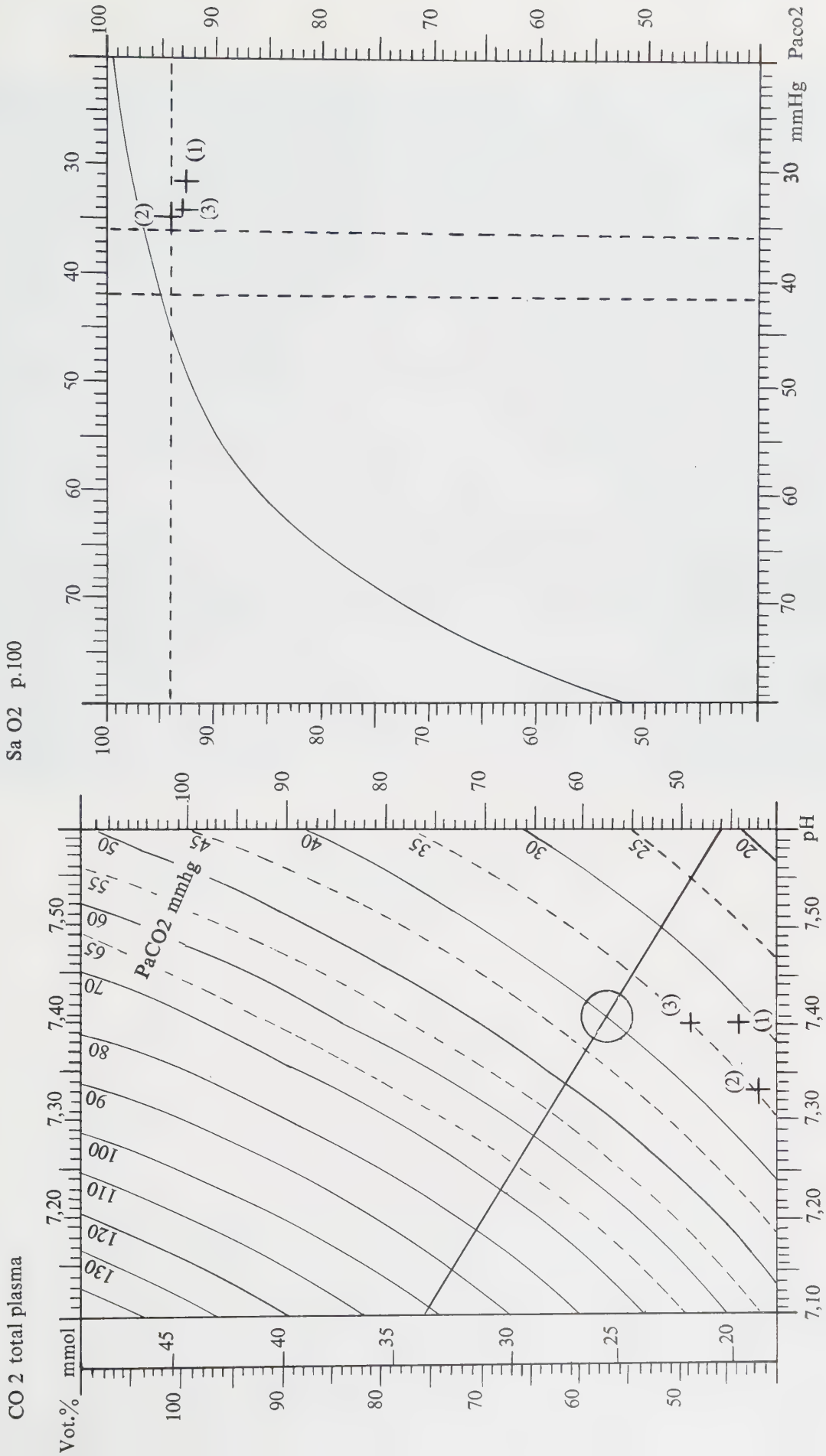
1er Avril 1974

MECANIQUE VENTILATOIRE			
	Normale- ment	Trouvé	Pourcent. diminut.
Compliance dynamique pulmonaire Litres/cmH ₂ O	0,056	0,0275	— 51 %
Compliance spécifique C/CV Ml/cmH ₂ O/litres C/CRF	42,5 28	16 14,7	— 62 % — 47 %
Travail dynamique pulmonaire total g x cm	≤ 2 100	3 194	+ 52 %
Travail dynamique inspiratoire g x cm		1 431	
Travail dynamique expiratoire g x cm		1 763	

TABLEAU III

EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

HOMOGENEITE DE LA VENTILATION ALVEOLAIRE



	Sang artériel	pH :	CO2 total sang (Vol. %) :	Paco2 (mm Hg) :	Saturation oxyHB % :	Hématocrite 36 %
(1)	30/12/72	PaO2 = 75 mm Hg				36 %
(2)	14/6/73	PaO2 = 80 mm Hg			13,2 g	37 %
(3)					Hémoglobine gr % :	12,8 g

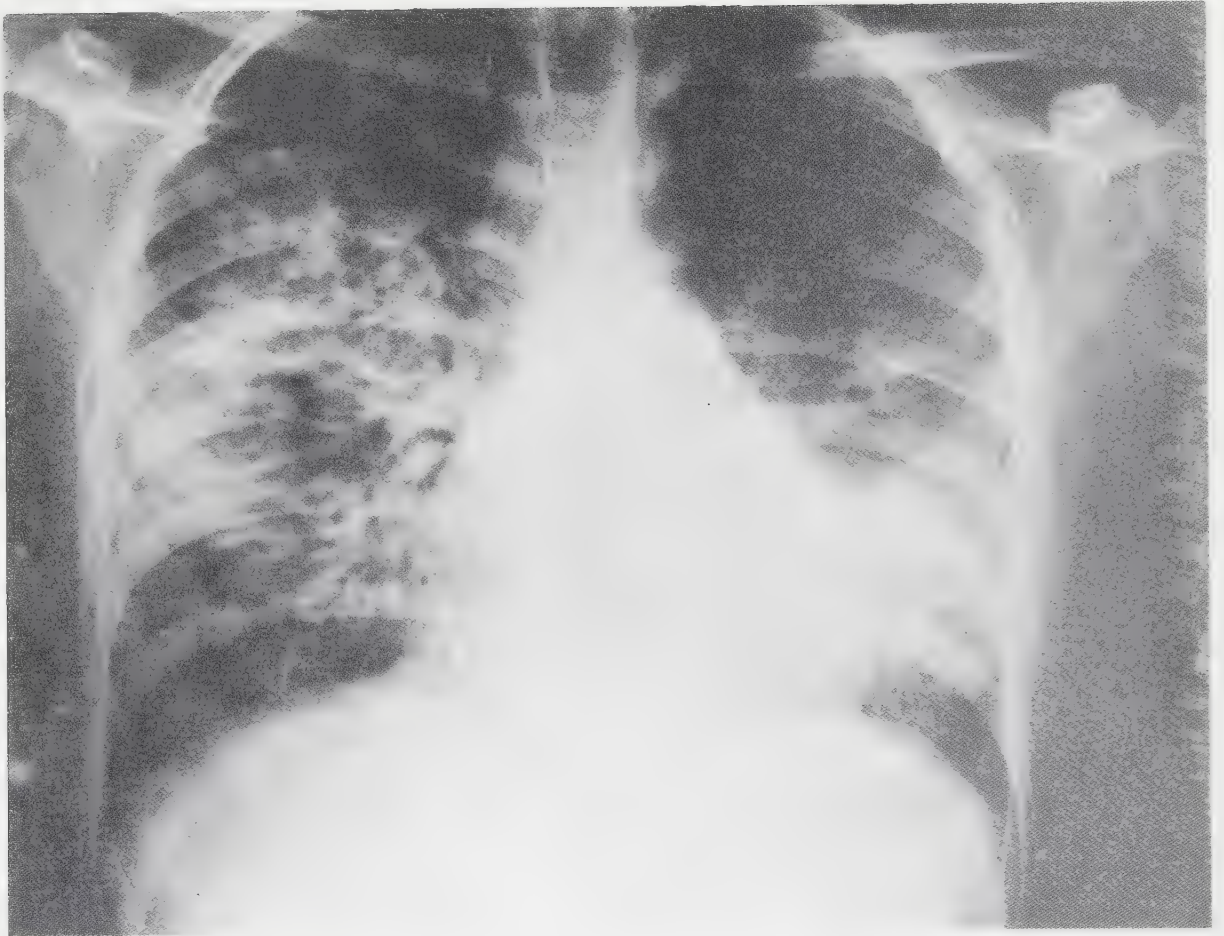


PHOTO N° 1 : RADIOGRAPHIE DU 29-12-72



PHOTO N° 2 : RADIOGRAPHIE DU 10-01-73

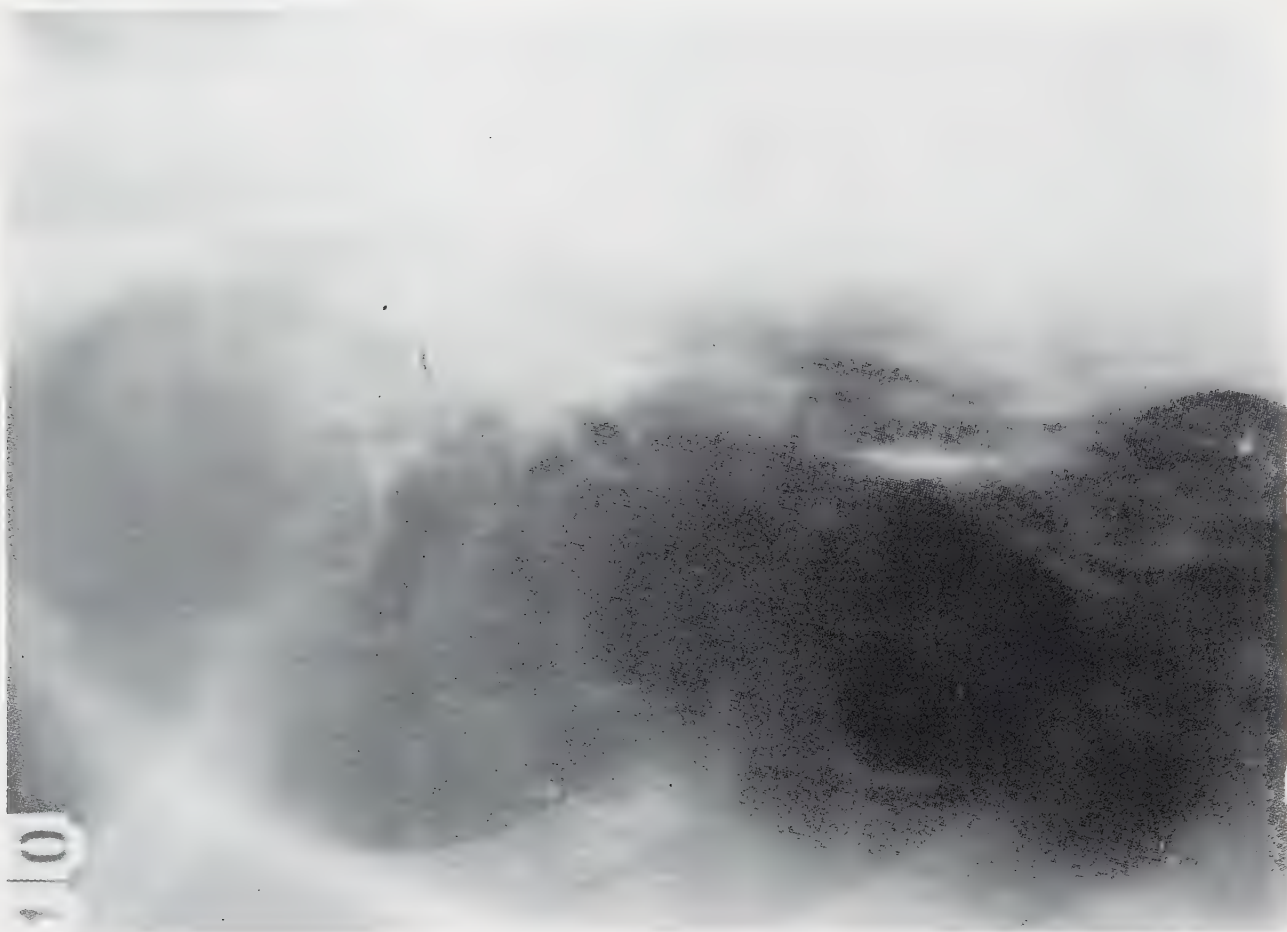


PHOTO N° 3 : COUPE TOMOGRAPHIQUE DU POUMON DROIT
Janvier 1973

II - LES GRIPPES SEVERES

A - RARETE DES EVOLUTIONS FAVORABLES.

Le plus souvent bénigne et sporadique, la grippe peut prendre dans ses déterminations respiratoires un caractère de haute gravité soit par la virulence propre du virus grippal qui, atteignant les voies respiratoires inférieures peut conférer à l'affection un caractère malin, réalisant alors un œdème pulmonaire infectieux ou une pneumopathie asphyxiante rapidement mortelle, soit par surinfection bactérienne qui paraît fréquente sinon obligatoire après quelques jours d'évolution de la maladie, soit enfin que la grippe survienne chez un sujet taré qu'elle va précipiter dans un état de détresse respiratoire particulièrement redoutable.

La pandémie de 1918 fut sans doute la plus meurtrière de toutes ; différents auteurs ont étudié la mortalité grippale au fil des épidémies : en 1957, HERS (1) dénombre 103 cas mortels avec confirmation virologique dont plus de la moitié avec surinfection bactérienne. PETERSDORF (2), la même année, aux U.S.A. fait état de 11 décès sur 91 malades hospitalisés pour grippe dans son service, 7 de ces malades étaient jeunes et indemnes de toute tare.

— Durant l'épidémie de 1968-1969, BURK (3) signale 4 cas de grippe maligne à virus A2 tous mortels, dont un chez un porteur de rétrécissement mitral, 2 chez des patients soumis à une corticothérapie et 1 chez un sujet antérieurement en pleine santé.

— Les estimations suivantes ont été faites à la suite de l'épidémie de 1969-1970 :

— BERTRAND (4), sur 40 admissions pour grippe, enregistre 2 œdèmes pulmonaires mortels.

— PARIENTE (5), sur 4 gripes malignes chez des sujets ne présentant aucune pneumopathie antérieure, enregistre 3 décès par œdème pulmonaire.

— VIC-DUPONT (6) note, sur 22 malades hospitalisés pour grippe, 7 gripes malignes dont 4 mortelles.

— VOISIN (7) fait état de 6 œdèmes pulmonaires au cours desquels 3 fois le décès est survenu sur une série de 50 grippés hospitalisés dans son service. Parmi les 3 survivants, l'évolution est favorable respectivement en 20, 21 et 30 jours.

— MOTIN (8) signale 2 cas de grippe maligne dont 1 rapidement mortel, l'autre moins sévère ayant guéri au prix d'une longue asthénie et d'une alopecie transitoire.

— GUILLON (9) (10) enfin étudie dans sa thèse 4 cas de pneumopathie grippale asphyxiante d'évolution fatale, ainsi que 1 cas d'œdème aigu infectieux mortel lui aussi survenu lors de l'épidémie de 1957.

B - CARACTERE EXCEPTIONNEL DES SEQUELLES.

Lorsque la guérison est obtenue, aucun auteur ne fait état de séquelles, cependant plusieurs signalent la lenteur de la normalisation radiologique :

— VIC-DUPONT (6), sur les 7 cas de grippe maligne hospitalisés dans son service lors de l'épidémie de 1969-1970, a obtenu 3 guérisons cliniques et biologiques en une dizaine de jours, par contre la normalisation radiologique a été plus lente puisque chez les 3 malades persistait après trois semaines un aspect réticulé des deux champs pulmonaires.

L'une des observations de MORETTI (11) étudiée dans la thèse d'AGUILERA (12) en 1960 est à cet égard intéressante : il s'agissait d'un robuste marin en pleine santé surpris par une grippe immédiatement sévère qui présenta une surinfection staphylococcique environ une semaine après le début de l'épisode grippal initial, conduisant à l'apparition d'une pneumopathie bulleuse compliquée d'un pneumothorax. La guérison fut néanmoins obtenue mais 6 mois furent nécessaires pour assister sur les tomographies à l'effacement des images bulleuses.

— De la même façon, NEWTON-JOHN (13) a noté sur 10 cas de pneumopathie grippale asphyxiante (Melbourne, 1969), 2 survies avec persistance des images radiologiques 4 jours chez l'un et 2 mois chez le deuxième malade.

— Notre malade semble ainsi se distinguer par l'extrême lenteur de la normalisation radiologique puisqu'une année a été nécessaire pour assister à l'effacement des bulles. De plus elle garde 18 mois après le début de la maladie, une importante insuffisance respiratoire qui n'a aucune tendance à la régression.

Cette éventualité de séquelles respiratoires n'est retrouvée que dans certains cas de grippe grave avec surinfection bactérienne notamment à staphylocoque, ceci étant attribué au pouvoir particulièrement nécrosant de ce germe qui entraîne des lésions irréversibles : PARIENTE (14) a pu observer des cas d'insuffisance respiratoire restrictive résiduelle après des staphylococcies pulmonaires survenues au cours d'une épidémie de grippe, avec chez certains malades des troubles de la diffusion.

Actuellement, la pratique en voie d'extension de l'oxygénothérapie par circulation extra corporelle au cours des gripes sévères donnera vraisemblablement l'occasion de constater des séquelles jusqu'ici méconnues dans les mois suivant l'épisode initial. Retenons à ce sujet 2 observations de GOULON et col. (15) (Nouvelle Presse Médicale, sept. 74), qui font état dans les suites de deux hypoxies réfractaires traitées par cette méthode du développement d'une pneumopathie bulleuse. Un de ces deux cas concernait une grippe sévère, l'autre une intoxication par le N02.

C - RISQUES DES MANŒUVRES DE REANIMATION.

Notre malade semble se signaler par une originalité sur le plan thérapeutique : elle n'a reçu en effet ni corticoïdes ni ventilation assistée, elle n'a pas été trachéotomisée mais elle a simplement reçu de l'oxygène par sonde nasale et des antibiotiques.

Les accidents liés aux diverses manœuvres effectuées lors de la phase aiguë pour lutter contre la détresse respiratoire sont bien connus :

— La corticothérapie, si elle reste préconisée par certains auteurs, est considérée actuellement comme inutile voire même dangereuse, par le risque de graves surinfections qu'elle fait courir ; expérimentalement en effet, les corticoïdes à haute dose diminuent la résistance des animaux de laboratoire aux divers agents infectieux, diminuent l'inflammation locale et favorisent ainsi l'extension de l'infection ; l'efficacité des antibiotiques se trouve notablement diminuée et la sélection de germes résistants devient inévitable.

— L'antibiothérapie massive systématique reste généralement prescrite dans le but d'éviter une éventuelle surinfection à pyogènes ; elle ne parvient pas à les éviter totalement pourtant, et elle peut favoriser une sélection de germes résistants, en particulier certaines souches de staphylocoques ; elle n'en reste pas moins un des principes de base du traitement même lorsque les prélèvements sont négatifs (VIC-DUPONT).

— L'oxygénothérapie et l'assistance ventilatoire demeurent malgré des inconvénients certains, indispensables en permettant à de nombreux malades de franchir le cap de l'insuffisance respiratoire aiguë. Notre malade ayant gardé une bonne saturation oxyhémoglobinée avec une P_{O2} toujours supérieure ou égale à 75 mmHg, l'oxygénothérapie par sonde nasale a pu être maintenue et s'avérer suffisante mais il est des cas où l'importance de la désaturation oblige à recourir à la ventilation assistée par intubation ou trachéotomie. Outre les risques infectieux supplémentaires induits par la trachéotomie (VOISIN en 1970 insiste sur la gravité de telles surinfections), il apparaît que la ventilation assistée sous toutes ses formes reste dans la plupart des cas peu efficace sur la saturation en O₂ de l'hémoglobine : une observation de VIC-DUPONT est à cet égard significative, rapportant le cas d'une malade décédée avec une saturation oxyhémoglobinée à 57,5 % sous ventilation assistée apportant 2/3 d'oxygène.

— Les complications mécaniques liées à la ventilation assistée peuvent aussi venir aggraver momentanément l'état du malade : VIC-DUPONT rapporte un cas de pneumothorax ayant nécessité un drainage continu pendant 48 heures.

— Enfin l'effet nocif de l'oxygène pur administré de façon prolongée peut venir aggraver la détresse respiratoire de tels malades. Des membranes hyalines bordant les parois des alvéoles ont été décrites par différents auteurs, abondantes et associées à une pneumopathie interstitielle rapidement fibrosante, comme complication de la ventilation survenant en dehors de tout syndrome infectieux et réalisant un syndrome du « poumon ventilé » avec insuffisance respiratoire pouvant à elle seule conduire à la mort. Cet effet néfaste de l'oxygène constaté malgré l'emploi de faibles pressions, vient donc s'ajouter au pouvoir fibrosant du virus.

— FELDMAN décrit 7 cas sur 9 de grippe maligne chez lesquels des membranes hyalines ont été retrouvées, aussi bien au 2^e qu'au 21^e jour de la maladie et prédominant nettement chez les sujets ayant reçu de fortes concentrations d'oxygène.

— Pour palier cet inconvénient, STERN (16) a proposé et obtenu une meilleure ventilation en pression négative et a démontré que dans ce cas il n'y avait pas de toxicité de l'oxygène même à 100 % et durant plus de deux semaines.

— Parmi les perspectives d'avenir, après l'abandon de l'oxygène hyperbare, le recours à l'oxygénation extra corporelle par un oxygénateur à membrane retient aujourd'hui l'attention de nombreux auteurs (SADOUL [17]).

III - LES IMAGES BULLEUSES

A - ROLE DES SURINFECTIONS BACTERIENNES.

La découverte dans notre cas d'images bulleuses rapidement extensives puis lentement régressives pouvait suggérer l'intervention d'une surinfection bactérienne notamment à staphylocoque. Celui-ci ne fut pas retrouvé dans l'expectoration de notre malade qui, en revanche, contenait des *KLEBSIELLA*.

Cette notion de surinfection du poumon grippal est ancienne :

— Dès 1892, LICHENSTERN (18) publiait dans la *Nothheragel's Encyclopedia of Medicine* 7 cas de gripes compliquées d'abcès pulmonaires à staphylocoques.

— CHICKERING et PARK (19), médecins d'un camp militaire de l'état de Colombie, eurent à traiter, lors de l'épidémie de grippe de 1918-1919, 8 100 cas de grippe dont 1 400 compliqués avec sur 385 décès, 11 % de staphylocoques trouvés à l'autopsie.

L'emphysème bulleux pulmonaire apparut avec une grande fréquence au cours de l'épidémie de 1918 et particulièrement chez les enfants atteints de pneumopathie avant l'ère des antibiotiques. La découverte d'images bulleuses au décours d'un épisode pulmonaire aigu implique souvent la présence de staphylocoque pathogène dans l'expectoration ou seulement à l'autopsie dans les cas mortels, pourtant il est des cas où aucun germe n'a pu être retrouvé : CAUSSADE et TARDIEU (20) ont présenté en 1919 plusieurs observations de grippe grave avec à l'autopsie des altérations pulmonaires essentiellement nécrotique, sans germes. GOODPASTURE avait publié la même année des observations identiques, attribuant ces processus nécrotiques au seul virus grippal. Peut-être manquait-on, en ce début du siècle, de moyens d'investigation en matière de bactériologie.

Sans aller jusqu'à affirmer comme GIBSON et BELCHER (22) que la pneumopathie staphylococcique primitive de l'adulte succède toujours à la grippe, il semble exister néanmoins une synergie entre le virus grippal et le staphylocoque et les publications dans ce sens sont nombreuses :

— GEYSELEN et MAISIN (23) (Louvain, 1957) attribuent 10 complications pulmonaires de la grippe sur 16 au staphylocoque. L'année suivante, DURIEU, DE COSTER et DACHY (24) rapportent des cas de broncho-pneumonie, d'abcès multiples, de pneumopathies bulleuses extensives, de pleurésies purulentes, dans lesquels le staphylocoque est découvert à l'état pur dans les lésions ou dans l'expectoration au cours de gripes confirmées par l'isolement du virus ou par la positivité des réactions sérologiques.

— STONE (25) publie en 1962, 20 observations de pneumopathie staphylococciques dont 14 étaient précédées d'une grippe confirmée. L'installation de la pneumopathie staphylococcique est, en général, marquée par un 2^e pic

fébrile, l'expectoration devient épaisse, purulente et abondante, la mort survient quelques jours après l'installation de la surinfection dans les cas sévères (6 sur 20 chez STONE). Dans les cas favorables, on assiste à la modification de la formule sanguine avec apparition d'une forte leucocytose, les prélèvements bactériologiques permettent la mise en évidence de staphylocoque doré mêlé à d'autres germes (streptocoque et divers gram-).

L'image radiologique se modifie, découvrant des micro-cavités qui forment ensuite des bulles à contours fins, multiples et variables d'un jour à l'autre (11 fois chez STONE).

Chez les survivants, on assiste à la disparition complète des images radiologiques en quelques semaines ou plusieurs mois avec guérison clinique et fonctionnelle totale.

Tel est le déroulement habituel des staphylococcies pulmonaires grippales et notre observation pourrait s'inscrire dans ce cadre sinon qu'elle se distingue par l'existence de séquelles fonctionnelles importantes et durables et l'absence de staphylocoques.

— Les pneumopathies à Gram- revêtent souvent le même aspect que celles du staphylocoque (PARIENTE), aussi peut-on penser que chez notre malade le Klebsielle retrouvé dans l'expectoration a pu jouer un rôle déterminant dans la constitution de la pneumopathie bulleuse. Ceci n'apparaît pas dans la littérature mais constitue une hypothèse intéressante pour expliquer le cas que nous présentons.

— S'il est le germe le plus souvent retrouvé dans les gripes graves, le staphylocoque n'est cependant pas le seul facteur de surinfection, une statistique américaine portant sur la mortalité grippale aux U.S.A. entre 1937 et 1959 (ROGERS) donne les chiffres suivants :

DECES	143
GRIPPE ASPHYXIANTE SANS GERMES	25 %
GRIPPE SURINFECTEE	75 % dont : 62 % staphylocoque 4,2 % pneumocoque 1,4 % streptocoque hémolytique 0,7 % pfeiffer 4,8 % colibacille 2,1 % germes divers

On retrouve donc presque constamment une association vibro-bactérienne dans les atteintes pulmonaires des pneumopathies grippales graves dès que la maladie évolue depuis plus de 3 ou 4 jours, comme le signale GUILLON dans sa thèse sur les pneumopathies grippales asphyxiantes, et d'après les découvertes d'autopsie des 4 observations qu'il présente.

B - LES IMAGES HISTOLOGIQUES.

L'étude histologique du poumon grippal permet de comprendre l'évolution bulleuse observée au cours de certaines gripes sévères. Les lésions virales pures sont actuellement bien connues :

— Atteinte de l'épithélium bronchique et bronchiolaire, pneumopathie interstitielle pouvant aboutir à une fibrose diffuse, production de membranes hyalines et surtout œdème et hémorragies intra alvéolaires. Les lésions dues aux germes surinfectants ont pu être distinguées de l'atteinte virale expérimentalement et aussi in vivo par la biopsie pulmonaire précoce au cours de grippe graves (observation de NOBLE [26]).

Ceci nous permet de distinguer artificiellement 3 stades histologiques dans les pneumopathies bulleuses consécutives à une grippe :

— *1^{er} stade* : l'atteinte virale proprement dite.

L'effet cyto-pathogène du virus grippal a pu être démontré expérimentalement (VOISIN) (27), il s'exerce d'abord au niveau de la muqueuse bronchique et bronchiolaire, entraînant une nécrose superficielle de l'épithélium avec destruction de la ciliature bronchique d'où des conditions très favorables à une surinfection.

L'atteinte virale ne se borne pas à la muqueuse de l'arbre respiratoire, HERS, marquant les particules virales par des anticorps fluorescents, a mis en évidence la présence du virus dans le cytoplasme et à la périphérie des macrophages alvéolaires de sujets décédés de grippe maligne à virus A2 ; la destruction de ces cellules phagocytaires et productrices d'interféron diminue les capacités naturelles de défense de l'organisme et favorise ainsi la pullulation microbienne. Suivant la virulence du virus grippal et compte tenu de son pouvoir cyto-toxique, on peut observer une atteinte isolée des voies respiratoires ou bien associée à des altérations du revêtement alvéolaire et de l'endothélium des capillaires, pouvant aboutir à une alvéolite séro-hémorragique et à la formation de membranes hyalines.

L'observation de NOBLE est intéressante à cet égard car elle permet de préciser l'anatomo-pathologie de l'atteinte grippale avant tout processus de surinfection :

Il rapporte en effet le cas d'une pneumopathie extensive grippale survenue chez une femme de 40 ans, sans passé pathologique, et ayant abouti à la mort en dépit de toute manœuvre de réanimation comprenant ventilation en pression positive, hypothermie et corticothérapie. La biopsie pulmonaire précoce pre-mortem a montré des modifications histologiques imputables au seul virus grippal : nécrose bronchiolaire et bronchique, œdème et hémorragies intra alvéolaires, formations de membranes hyalines et inflammation interstitielle.

L'autopsie pratiquée après le décès de la malade montra la coexistence de phénomène viraux et bactériens avec des zones de nécrose suppurée et des aspects de métaplasie épidermoïde semblant représenter un véritable processus de réparation de l'infection virale.

Le 2^e stade a trait à la surinfection bactérienne :

L'apparition de foyers de nécrose suppurative, qu'il s'agisse de micro-abcès broncho-pneumoniques, ou d'abcès focaux, fait changer le pronostic de la pneumopathie en ajoutant à l'atteinte virale inflammatoire et réversible, des lésions de nécrose extensive irréversible qui, si elles sont étendues, compromettent l'avenir du malade avec des risques immédiats de décès et des risques lointains de séquelles fonctionnelles définitives et invalidantes.

— VOISIN (28) fait état d'une série de 10 hypoxies réfractaires au cours de l'épidémie de 1973. Dans 3 cas, il s'agissait d'une brocho-pneumopathie virale pure conduisant à un œdème pulmonaire, mais dans les 7 autres cas, il s'agissait d'une forme viro-bactérienne apparue 8 à 10 jours après le début de l'épisode initial, caractérisée par la gravité de la détresse respiratoire et à l'autopsie, par des lésions étendues et polymorphes où apparaissaient des nodules broncho-pneumoniques évoluant vers la nécrose purulente.

— FELDMAN (29), en 1968-1969, avait déjà relevé 4 cas de pneumopathie bulleuse d'évolution fatale, dont l'autopsie avait mis en évidence la présence d'abcès focaux contenant des germes Gram— essentiellement (*Pseudomonas*, *E. COLI*, *KLEBSIELLA*...).

C'est à partir de ces micro-abcès, de ces micro-cavités que vont se développer les formations bulleuses pulmonaires.

3^e stade : Les pneumatocèles :

Les images bulleuses observées chez notre malade permettent d'évoquer des pneumatocèles puisqu'elles succèdent à une pneumopathie aiguë, et que leur traduction radiologique est éminemment variable dans le temps et qu'elles disparaissent spontanément de manière lente et progressive. D'après CAFFEY et CONWAY, les pneumatocèles se forment à partir de cavités minimales qui se soufflent ; les cavités résultent comme nous l'avons vu de la destruction alvéolaire amorcée par le virus et parfaite par les germes de surinfection ; la soufflure du territoire nécrosé est alors provoquée par l'obstruction inflammatoire ou œdémateuse des bronchioles qui entrave l'évacuation de l'air à l'expiration. En étudiant les relations pression-volume à l'intérieur des pneumatocèles, ER YI TING et KLOPSTOCK (30) (New York, 1962) ont démontré que la bulle une fois constituée était maintenue gonflée par la compression des voies de communication avec le parenchyme adjacent du fait même de la compression qu'y exerce le kyste aérien. En fait, la condensation du parenchyme pulmonaire autour du pneumatocèle est due au processus pathologique lui-même (pneumopathie interstitielle, œdème intra alvéolaire). La bulle ainsi constituée tend à se distendre, pouvant se rompre dans la plèvre et créer un pneumo ou un pyo-pneumothorax ; sa résorption se produit spontanément lorsque cesse la condensation parenchymateuse et que se rétablit par ce fait la ventilation collatérale.

IV - L'AVENIR FONCTIONNEL DE NOTRE MALADE

Plus d'un an après sa pneumopathie, Claudine S... garde un important déficit ventilatoire :

Les épreuves fonctionnelles montrent un déficit obstructif et restrictif révélé par la chute du V.E.M.S. et l'excès du volume résiduel ainsi que des troubles de la diffusion avec chute de la TLCO. Les tomographies récentes objectivent l'effacement total des bulles, faisant place à un aspect d'emphysème diffus.

— La scintigraphie et le test au Xénon révèlent une atteinte étendue de la vascularisation avec altérations du rapport ventilation-perfusion. Malgré cette insuffisance respiratoire majeure, la jeune fille a pu reprendre son activité d'employée de maison, après plusieurs séances de rééducation respiratoire.

— L'éventualité d'une intervention d'exérèse des bulles n'avait à aucun moment été envisagée puisqu'elle ne s'applique qu'aux bulles volumineuses généralement apicales dans un parenchyme indemne de lésions emphysémateuses, susceptible d'une réexpansion valable (BRUNE et GALY) (31).

Il est vrai qu'un travail de GELB (1973) (32), portant sur 7 patients atteints de pneumopathie bulleuse, dont 5 indemnes et 2 avec une bronchite chronique, montre que dans tous les cas il y a une amélioration des débits aériens en post-opératoire et que donc l'exérèse des bulles est bénéfique pour le malade, même s'il existe un syndrome obstructif notable.

Dans tous les cas il s'agissait de bulles volumineuses.

Cependant, il est généralement admis, depuis la thèse de JOURDY (33), que l'intégrité du parenchyme pulmonaire voisin des bulles, préalablement vérifiée par tomographies, angiographies et scintigrammes, demeure la condition nécessaire à une exérèse valable.

Notre malade au contraire présente des altérations parenchymateuses importantes telles qu'aucun bénéfice ne serait attendu d'une intervention chirurgicale.

En conclusion, l'observation qui est ici rapportée montre la gravité de certaines formes de grippe chez le sujet jeune, sans passé pathologique, gravité due au virus lui-même lorsqu'il atteint le parenchyme pulmonaire, mais surtout gravité des surinfections bactériennes notamment à staphylocoque, quoique dans notre cas le Klebsielle retrouvé à l'exclusion de tout autre germe puisse être rendu responsable de l'évolution bulleuse de la pneumopathie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 HERS J.-F., MASUREL N., MULDER J.
Bactériology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal Asian influenza.
Lancet 2. 1141-43. 1958.
- 2 PETERSDORF R.G., FUSCO J.J., HARTER D.H.
Pulmonary infections complicating Asian influenza.
Arch. Inter. Med. 1959. 103. 262-272.
- 3 BURK R.F. et al.
Severe influenza virus pneumonia in the pandemic of 1968-1969.
Arch. Inter. Med. Juin 1971. 127. 1122-1128.
- 4 BERTRAND A., BRUNEL D., JANBON F., BOSC E.
La grippe durant l'hiver 1969-1970.
Presse Méd. 1971. N° 7. 79-294.
- 5 PARIENTE R., CHENITI M., ROBILLARD, JEANNIN, BROUET.
Incidence de l'épidémie de grippe de l'hiver 1969-1970 sur l'activité d'un centre de réanimation respiratoire polyvalente.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1970. 34, n° 6, 843-852.
- 6 VIC-DUPONT V., VACHON C., BAZIN F.
Formes cliniques sévères respiratoires et neurologiques observées au cours de l'épidémie de grippe de l'hiver 1969-1970 à la clinique de réanimation médicale de l'hôpital Claude Bernard.
Ann. Méd. Int. Août-sept. 1970. N°s 8-9, 121. 737-740.
- 7 VOISIN C., WATTEL F., TONNEL A.B., VALLET P.M.
Les formes respiratoires graves de la grippe.
Feuillet du Prat. 1972. 37, 25-33.
- 8 MOTIN J.
A propos des manifestations malignes de l'épidémie de grippe de 1969.
Bulletin de la société médicale d'Auteville. XXXVI/II^e année. Pp. 19-20.
- 9 GUILLON Y.
Contribution à l'étude des pneumopathies grippales asphyxiantes.
Thèse. Caen, 1970.

- 10 VILLEY R., LECACHEUX C., GAUBERTI P., ROUSSELOT P.,
Journal de Médecine de Caen, 5, n° 2, 1970.
Grippes pulmonaires malignes.
- 11 MORETTI G.F., STAEFFEN J., LORRAIN J., ROUX M., MOREAU F.
Presse Méd. 1960, n° 47. Pp. 1769-70.
Complications pleuro-pulmonaires staphylococciques de la grippe.
- 12 AGUILERA J.
Staphylococcies pulmonaires grippales.
Thèse. Bordeaux, 1960, n° 218.
- 13 NEWTON-JOHN H.F. et al.
Influenza virus pneumonitis a report of ten cases.
Med. J. Aust. 2. 1160-66. 4 déc. 1971.
- 14 PARIENTE R.
Suppurations pulmonaires à staphylocoques et gram négatif.
Rev. Prat. 11 mai 1970, XX, n° 14, pp. 2369-81.
- 15 GOULON M., GAJDOS P.H., RAPHAEL J.C.
Indications actuelles de l'assistance respiratoire par oxygénateur à membranes.
Nouvelle Presse Méd. Sept. 1974, 3, n° 29.
- 16 STERN L. et al.
Negative pressure artificial respiration use in treatment of respiratory failure of the newborn.
Canadian Med. Ass. Journal. 1970. 102 : 595-601.
- 17 LAURENT D., GOURGON R., SADOUL P.
Les dérivations circulatoires de longue durée avec oxygénateur à membranes.
La Nouvelle Presse Méd. 8 déc. 1973, 2, n° 44, 2931-34.
- 18 LICHENSTERN.
Notheragel's Encyclopedia of Medicine 1892.
- 19 CHICKERING H.T., PARK J.H.
Pneumonie staphylococcique.
J.A.M.A., 1919, n° 72, pp. 617-25.
- 20 CAUSSADE G., TARDIEU A.
Grippe maligne avec complications pulmonaires nécrotiques et puriformes.
Société Médicale des Hôpitaux. 18 juil. 1919. P. 723.
- 21 GOODPASTURE E.W.
The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza.
AM. J. Med. Sci. 1919, 158 : 863-70.

- 22 GIBSON M.C.J., BELCHER J.R.
Primary staphylococcal pneumonia.
Quart. J. Med. 1951. 20-43.
- 23 GEYSELEN, MAISIN J.
Act. Clin. Belg. 1958. 13, 245-60.
- 24 DURIEU H., DE COSTER A., DESMAREZ J.J., DACHY A.
Act. Clin. Belg. 1958. 125-38.
- 25 STONE D.J., GOLP C., HOWARD E.J.
Staphylococcal pneumonia in adult. Initial and subsequent observations in 20 patients.
Diseases of the Chest. 42, 157, 1962.
- 26 NOBLE R.L., LILLINGTON G.A., KEMPSON R.L.
Fatal diffuse influenzal pneumonia. Premortem diagnosis by lung biopsy.
Chest Apr. 1973, 63, 644-46, n° 4.
- 27 VOISIN C., AERTS C., TONNEL A.B.
Recherche sur le mécanisme des surinfections respiratoires microbiennes post-grippales : étude sur l'action du virus grippal sur les macrophages alvéolaires humains en survie in vitro.
Lille Médical. 1974, 19, 4 : 440-44.
- 28 VOISIN C., WATTEL F., GOSSELIN B., SCHERPEREEL P., CHOPIN C.
Les hypoxies réfractaires.
Journées de réanimation de l'hôpital Claude Bernard.
1973, pp. 25-28.
- 29 FELDMAN P.S., COHAN M.A., HIERHOLZER W.J.
Fatal Hong-Kong influenza. A Clinical, Microbiological and pathological analysis of nine cases.
Yale I. Biol. Med. Feb. 72, 45 : 49-63.
- 30 TING E.Y., KLOPSTOCK R., LYONS H.A.
Mechanical properties of pulmonary cysts and bullae.
Am. Rev. Resp. Dis. 1963, 87 : 538.
- 31 BRUNE J., WIESENDANGER T., ROUSSET H., JOURDY G., DORSIT G. et P. GALY.
Les emphysèmes à bulles volumineuses de l'adulte. Essai de corrélations cliniques, radiologiques et fonctionnelles.
Indications chirurgicales pour troubles fonctionnels.
Journal Français de Méd. et Chir. Thorac. Tome XXVI, n° 3, 1972, pp. 177-92.
- 32 GELB A.F., GOLD W.M., NADEL J.A.
Mechanism of respiratory insufficiency in bullous pulmonary diseases.
Resp. Dis. 1973, 107, 571.

33 JOURDY G.

Corrélations cliniques, radiologiques et fonctionnelles dans 43 observations d'emphysème à bulles volumineuses. Essai d'individualisation de formes radiologiques. Discussion des indications opératoires pour troubles fonctionnels dans les emphysèmes à grosses bulles.
Thèse. Lyon, 1972.

34 NEEL J.P., LECACHEUX C., HAUTTEMENT J.L., SABATIER J.P.,
FREYMUTH F. et LEMENAGER J.

Pneumopathie bulleuse consécutive à une grippe grave.
(A paraître. Revue Française des Maladies Respiratoires. 1974.)

Par délibération de son conseil en date du 10 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 décembre 1973

Le Président de l'Université de Caen,

PHOTOGRAVURE
COMPOSITION
IMPRESSION
CET PAUL CORNU
LISIEUX